

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 10 月 4 日 (04.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/72718 A1(51) 国際特許分類: C07D 239/48, 239/54, 401/12, 471/04,
487/04, A61K 31/505, 31/506, 31/437, 31/519, 31/513,
A61P 9/00, 35/00, 35/04, 29/00, 19/02(74) 代理人: 泉名謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒
101-0042 東京都千代田区神田東松下町38番地 鳥本
鋼業ビル Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02503

(22) 国際出願日: 2001 年 3 月 27 日 (27.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

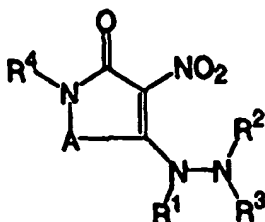
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-90092 2000 年 3 月 29 日 (29.03.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原
産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.)
[JP/JP]; 〒550-0002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3
番15号 Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 宮田敬三 (MIY-
ATA, Keizo) [JP/JP], 木村博彦 (KIMURA, Hirohiko)
[JP/JP], 石川俊夫 (ISHIKAWA, Toshio) [JP/JP], 山元一
浩 (YAMAMOTO, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀
県草津市西沢川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中
央研究所内 Shiga (JP).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT NITROPYRIMIDINE
DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: ニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物



(I)

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions containing as the active
ingredient nitropyrimidine derivatives of the general formula (I) or salts
thereof wherein A is -C(R⁵)=N- or -CO-N(R⁶)-; R¹ and R⁴ are each
hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl,
optionally substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally
substituted cycloalkenyl, optionally substituted aryl, or an optionally
substituted heterocyclic group; and R² and R³ are each hydrogen,
optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally
substituted alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted
cycloalkenyl, optionally substituted aryl, an optionally substituted
heterocyclic group, or -B-R⁷, or alternatively R² and R³ together with the nitrogen atom may form an N=CR⁸R⁹ group.

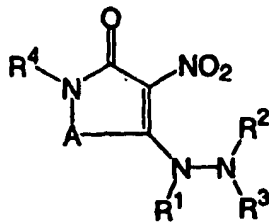
[続葉有]

WO 01/72718 A1



(57) 要約:

本発明は、式 (I) :



〔式中、Aは $-C(R^5)=N-$ 基または $-CO-N(R^6)-$ 基であり； R^1 および R^4 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基であり； R^2 および R^3 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基または $-B-R^7$ 基であるか；あるいは R^2 および R^3 がN原子とともに $N=CR^8R^9$ 基を形成してもよい〕で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

明細書

ニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物
技術分野

本発明はニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。また、該医薬組成物の有効成分であるニトロピリミジン誘導体またはその塩の一部は新規化合物であり、本発明はそれら新規化合物にも関する。

背景技術

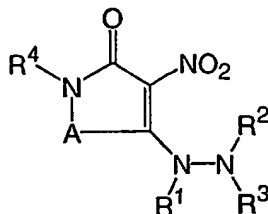
マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）は細胞外マトリックスの分解に関わる主要な酵素である。MMPは生体中で幅広い生理作用を担っており、その過剰産生は生体の恒常性を攪乱し、新たな疾患の誘発または病態の悪化を引き起こす。従って、MMP酵素阻害剤は各種疾患の治療・予防剤として有用であると考えられる。

本発明医薬組成物の有効成分である後記式（I）で表されるニトロピリミジン誘導体の一部は、特開昭48-40798号、特開平6-135943号などによって公知の化合物ではあるが、こういった公知化合物がMMP酵素阻害作用を持つことは知られていない。即ち、特開昭48-40798号記載の化合物は医薬の中間体に関わり、特開平6-135943号記載の化合物は、アレルギー疾患治療薬の有効成分に関わる。

本発明者らは、MMP酵素阻害活性を有する化合物の合成とその薬理活性について鋭意検討を行った結果、特にMMP-9に対して強力で選択的な酵素阻害活性を有する非ペプチド系化合物として、本発明の医薬組成物の有効成分であるニトロピリミジン誘導体またはその塩を見出した。該ニトロピリミジン誘導体またはその塩の一部は新規化合物であり、本発明は、それら新規化合物およびそれら新規化合物の製造方法をも包含する。

発明の開示

本発明は、式（I）：



〔式中、Aは $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}-$ 基または $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ 基であり； R^1 、 R^4 および R^6 はそれぞれ独立に水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基であり； R^2 および R^3 はそれぞれ独立に水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基または $-\text{B}-\text{R}^7$ 基（BはS、SO、 SO_2 、 SO_3 、COまたは CO_2 であり、 R^7 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基である）であるか；あるいは R^2 および R^3 がN原子とともに $\text{N}=\text{C}\text{R}^8\text{R}^9$ 基（ R^8 および R^9 はそれぞれ独立に水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基、シアノ基、ニトロ基、置換可アルコキシ基、置換可アリールオキシ基または $-\text{B}-\text{R}^7$ 基（Bおよび R^7 は前述の通りである））を形成してもよく； R^5 は水素原子または置換可アミノ基である〕で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

式（I）で表されるニトロピリミジン誘導体の塩は、薬学的に許容される塩であればよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩；p-トルエンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩；カリウム塩、ナトリウム塩などのようなアルカリ金属塩；カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩などが挙げられる。また、これらの塩の中で結晶水をもつものもある。

式（I）中の $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ および $\text{R}^6 \sim \text{R}^9$ に含まれるアルキル部分としては、

一般に炭素数1～18のもの、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ノナデシル基などが挙げられ、それらは直鎖または枝分かれ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

式(I)中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれるアルケニル部分としては、炭素数が2～18のもの、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、アセニル基、ノナデセニル基などが挙げられ、また、それらは直鎖または枝分かれ脂肪鎖の構造異性のものを含む。

式(I)中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれるアルキニル部分としては、炭素数が2～18のもの、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、デシニル基、ノナデシニル基などが挙げられ、また、それらは直鎖または枝分かれ脂肪鎖の構造異性のものを含む。

式(I)中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれるシクロアルキル部分としては、炭素数3～8のもの、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

式(I)中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれるシクロアルケニル部分としては、炭素数5～8のもの、例えばシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基などが挙げられる。

式(I)中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれるアリール部分としては、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、アダマンチル基、ノルアダマンチル基、ノルボルナニル基、ノルボルナノニル基などが挙げられる。

式(I)中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれる複素環部分としては、ピロリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、フラニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基、チエニル基、ジヒドロジチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリル基、イソチアゾリニル基、イソチアゾリジニル基、オキサジアゾリル基、

オキサジアゾリニル基、オキサジアゾリジニル基、チアジアゾリル基、チアジアゾリニル基、チアジアゾリジニル基、トリアゾリル基、トリアゾリニル基、トリアゾリジニル基、テトラゾリル基、テトラゾリニル基、テトラゾリジニル基、ジオキソリル基、ジオキソラニル基、ジチオリル基、ジチオラニル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピペリジニル基、ピリミジル基、ジヒドロピリミジル基、テトラヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、ピラジニル基、ジヒドロピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、ピペラジニル基、ピラニル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキシニル基、ジオキセニル基、ジオキサニル基、ジチアニル基、モルホリニル基などの単環式複素環基；チエノチエニル基、ジヒドロシクロペンタチエニル基、インドリル基、テトラヒドロインドリル基、イソインドリル基、テトラヒドロイソインドリル基、ベンゾチエニル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、テトラヒドロベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、テトラヒドロベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、テトラヒドロベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、テトラヒドロベンゾイミダゾリル基、ベンゾジオキソリル基、ベンゾジチオリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾジチアニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基などのような縮合型多環式複素環基；キヌクリジニル基などのような架橋型多環式複素環基などが挙げられる。

式 (I) 中の R^5 に含まれる置換可アミノ基の置換基としては、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基、置換可アルコキシ基、置換可アルケニルオキシ基、置換可アルキニルオキシ基、置換可シクロアルコキシ基、置換可シクロアルケニルオキシ基、置換可アリールオキシ基、置換可複素環オキシ基、置換可アルキルカルボニル基、置換可アルケニルカルボニル基、置換可アルキニルカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニル基、置換

可シクロアルケニルカルボニル基、置換可アリールカルボニル基、置換可複素環カルボニル基、置換可アルコキシカルボニル基、置換可アルケニルオキシカルボニル基、置換可アルキニルオキシカルボニル基、置換可シクロアルキルオキシカルボニル基、置換可シクロアルケニルオキシカルボニル基、置換可アリールオキシカルボニル基、置換可複素環オキシカルボニル基、置換可アルキルスルホニル基、置換可アルケニルスルホニル基、置換可アルキニルスルホニル基、置換可シクロアルキルスルホニル基、置換可シクロアルケニルスルホニル基、置換可アリールスルホニル基、置換可複素環スルホニル基、置換可アルキルオキシスルホニル基、置換可アルケニルオキシスルホニル基、置換可アルキニルオキシスルホニル基、置換可シクロアルキルオキシスルホニル基、置換可シクロアルケニルオキシスルホニル、置換可アリールオキシスルホニル基、置換可複素環オキシスルホニル基、置換可アミノ基、置換可アミノカルボニル基、置換可アミノスルホニル基、水酸基などが挙げられる。それらの置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合はそれら置換基は同一であっても異なってもよい。

前記したR⁵に含まれる置換可アミノ基の2次置換基は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、複素環、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルキルチオアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、ハロアルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、ハロアルキニルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、アリールカルボニル、複素環カルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、アルコキシアルコキシカルボニル、アルキルチオアルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、ハロアルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、ハロアルキニルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルコキシアルキルスルホニル、アルキルチオアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、ハロアル

ケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ハロアルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、アリールスルホニル、複素環スルホニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルケニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、複素環アミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルケニルアミノスルホニル、アルキニルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、シクロアルケニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、複素環アミノスルホニル、シアノ基、水酸基などの3次置換基でさらに置換されてもよい。それらの置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合はそれら3次置換基は同一であっても異なってもよい。

式(I)中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれる置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基および、置換可複素環基； R^8 および R^9 に含まれる置換可アルコキシ基および、置換可アリールオキシ基の置換基としては、前記した R^5 に含まれる置換可アミノ基の置換基の他、置換可アルキルチオ基、置換可アルケニルチオ基、置換可アルキニルチオ基、置換可シクロアルキルチオ基、置換可シクロアルケニルチオ基、置換可アリールチオ基、置換可複素環チオ基、置換可アルキルカルボニルオキシ基、置換可アルケニルカルボニルオキシ基、置換可アルキニルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルキルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルケニルカルボニルオキシ基、置換可アリールカルボニルオキシ基、置換可複素環カルボニルオキシ基、置換可アルキルスルホニル基、置換可アルケニルスルホニル基、置換可アルキルスルホニルオキシ基、置換可アルケニルスルホニルオキシ基、置換可アルキニルスルホニルオキシ基、置換可シクロアルキルスルホニルオキシ基、置換可シクロアルケニルスルホニルオキシ基、置換可アリールスルホニルオキシ基、置換可複素環スルホニルオキシ基、置換可ヒドロキシアミノカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、チオール基、カルボキシ基、スルホン酸基などが挙げられる。それらの置換基の数は1個

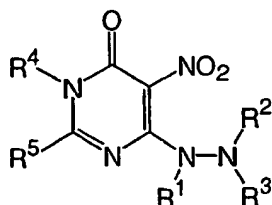
であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合はそれらの置換基は同一であっても異なっているもよい。

前記した $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ に含まれる各置換基の2次置換基は、 R^5 に含まれる置換可アミノ基の3次置換基として列記したものの他、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ、アルケニルオキシ、ハロアルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、複素環オキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルコキシアルキルチオ、アルキルチオアルキルチオ、アルケニルチオ、ハロアルケニルチオ、アルキニルチオ、ハロアルキニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、複素環チオ、アルキルカルボニルオキシ、ハロアルキルカルボニルオキシ、アルコキシアルキルカルボニルオキシ、アルキルチオアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、ハロアルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、ハロアルキニルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、シクロアルケニルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、複素環カルボニルオキシ、アルコキシスルホニル、ハロアルコキシスルホニル、アルコキシアルコキシスルホニル、アルキルチオアルコキシスルホニル、アルケニルオキシスルホニル、ハロアルケニルオキシスルホニル、アルキニルオキシスルホニル、ハロアルキニルオキシスルホニル、シクロアルキルオキシスルホニル、シクロアルケニルオキシスルホニル、アリールオキシスルホニル、複素環オキシスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、ハロアルキルスルホニルオキシ、アルコキシアルキルスルホニルオキシ、アルキルチオアルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、ハロアルケニルスルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、ハロアルキニルスルホニルオキシ、シクロアルキルスルホニルオキシ、シクロアルケニルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、複素環スルホニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルケニルアミノ、アリールアミノ、複素環アミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アルコキシアルキルカルボニルアミノ、アルキルチオアルキルカルボニルア

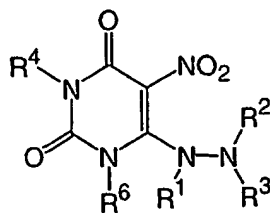
ミノ、アルケニルカルボニルアミノ、ハロアルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、ハロアルキニルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルケニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、複素環カルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ハロアルコキシカルボニルアミノ、アルコシアルコキシカルボニルアミノ、アルキルチオアルコキシカルボニルアミノ、アルケニルオキシカルボニルアミノ、ハロアルケニルオキシカルボニルアミノ、アルキニルオキシカルボニルアミノ、ハロアルキニルオキシカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、シクロアルケニルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、複素環オキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、アルコシアルキルスルホニルアミノ、アルキルチオアルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、ハロアルケニルスルホニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、ハロアルキニルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルケニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、複素環スルホニルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシアミノカルボニル、ハロゲン原子、ニトロ基、チオール基、カルボキシル基、スルホン酸基などの3次置換基でさらに置換されてもよい。それら置換基の数は1個であっても、2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合には、それら3次置換基は同一であっても異なってもよい。

前記した2次置換基および3次置換基中のアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、アリール部分および複素環部分としては、 $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ として定義されたものと同様のものが挙げられる。

式 (I) で表される化合物またはその塩には、式 (I-1) :

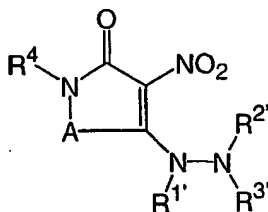


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前述の通りである〕で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩ならびに式（I-2）：



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は前述の通りである〕で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩が含まれる。

また、式（I）で表される化合物またはその塩のうち、式（I'）：



〔式中、Aは $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}-$ 基または $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ 基であり； R^1 は水素原子であり； R^2 および R^3 はそれぞれ水素原子または置換可複素環基であるか；あるいは R^2 および R^3 がN原子とともに $\text{N}=\text{C}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 基（ R^8 は置換可複素環基（但し、ベンゾジオキソリル基は除く）またはハロアルキル基で置換されたフェニル基であり； R^9 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基、シアノ基、ニトロ基、置換可アルコキシ基、置換可アリールオキシ基または $-\text{B}-\text{R}^7$ 基（BはS、SO、 SO_2 、 SO_3 、COまたは CO_2 であり、 R^7 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基である））を形成してもよく； R^4 および R^6 はそれぞれ水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基であり； R^5 は水素原子または置換可アミノ基である；但し、(1) R^2 および R^3 が同時に水素原子である場合、(2) R^2 および R^3 のどちらか一方が3-メチル-5-ニトロ-2,4-ジオキソピリミジンで

ある場合を除く] で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩は新規化合物である。

式 (I') で表される化合物として望ましいものを以下に列記する。

(1) 式 (I') において、A は $-C(R^5)=N-$ 基または $-CO-N(R^6)-$ 基であり (式中、 R^5 が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基であり； R^6 は水素原子またはアルキル基である)； $R^{1'}$ は水素原子であり； $R^{2'}$ および $R^{3'}$ はそれぞれ水素原子または置換可複素環基であるか；あるいは $R^{2'}$ および $R^{3'}$ が N 原子とともに $N=CR^8R^9$ 基 (R^8 はハロゲン原子またはハロアルキル基で置換されてもよい複素環基 (但し、ベンゾジオキソリル基は除く) またはハロアルキル基で置換されたフェニル基であり； R^9 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、複素環基、シアノ基、ニトロ基、アルコキシ基、アリールオキシ基または $-B-R^7$ 基 (B は S、SO、 SO_2 、 SO_3 、CO または CO_2 であり、 R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基または複素環基である)) を形成してもよく； R^4 および R^6 はそれぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基または複素環基であり； R^5 は水素原子またはアミノ基である化合物。

(2) $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が水素原子であり； $R^{3'}$ が置換可複素環基であり； R^4 は水素原子または置換可アルキル基であり； R^5 が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基であり； R^6 が水素原子または置換可アルキル基である (1) の化合物。

(3) $R^{3'}$ で表される置換可複素環基の置換基が、ハロアルキル基またはハロゲン原子である (1) または (2) の化合物。

(4) $R^{3'}$ で表される置換可複素環基が置換可ピリジル基である (1)、(2) または (3) の化合物。

(5) R^8 がハロアルキル基で置換されたフェニル基であり、 R^9 が水素原子である (1) の化合物。

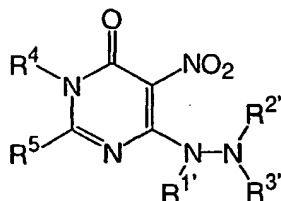
(6) R^4 が水素原子またはアルキル基である (1)、(2)、(3)、(4)

または (5) の化合物。

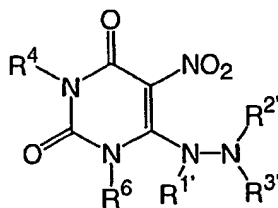
(7) R^5 が水素原子またはアミノ基である (1)、(2)、(3)、(4)、(5) または (6) の化合物。

(8) R^6 がアルキル基である (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6) または (7) の化合物。

式 (I') で表される化合物には、式 (I'-1) :



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^4 および R^5 は前述の通りである] で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩ならびに式 (I'-2) :



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^4 および R^6 は前述の通りである] で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩が含まれる。

式 (I'-1) で表される化合物として望ましいものを以下に列記する。

(1) 式 (I'-1) において、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が水素原子であり、 $R^{3'}$ が置換可複素環基であり、 R^4 は水素原子または置換可アルキル基であり、 R^5 が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基である場合の化合物。

(2) $R^{3'}$ で表される置換可複素環基の置換基が、ハロアルキル基またはハロゲン原子である (1) の化合物。

(3) $R^{3'}$ で表される置換可複素環基が置換可ピリジル基である (1) または (2) の化合物。

(4) R^4 が水素原子またはアルキル基である (1)、(2) または (3) の化合物。

(5) R^5 が水素原子またはアミノ基である(1)、(2)、(3)または(4)の化合物。

式(I'-2)で表される化合物として望ましいものを以下に列記する。

(1) 式(I'-2)において、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が水素原子であり、 $R^{3'}$ が置換可複素環基であり、 R^4 は水素原子または置換可アルキル基であり、 R^6 が水素原子または置換可アルキル基である場合の化合物。

(2) $R^{3'}$ で表される置換可複素環基の置換基が、ハロアルキル基またはハロゲン原子である(1)の化合物。

(3) $R^{3'}$ で表される置換可複素環基が置換可ピリジル基である(1)または(2)の化合物。

(4) R^4 がアルキル基である(1)、(2)または(3)の化合物。

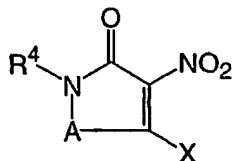
(5) R^6 がアルキル基である(1)、(2)、(3)または(4)の化合物。

上述の新規化合物は、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤の有効成分として特に優れた化合物であり、①MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7およびMMP-9から選ばれる少なくとも1つのマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤、中でもMMP-9酵素阻害剤；②血管新生阻害剤；③制癌剤；④癌浸潤抑制剤；⑤癌転移抑制剤；⑥リウマチ関節炎治療・予防剤などの医薬組成物の有効成分として使用できる。

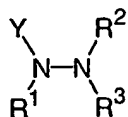
式(I)の化合物またはその塩は、公知の類似化合物の製造方法またはそれらに準じた方法によって製造することができるが、望ましい実施態様として、下記1～4の製法を例示する。

〔1〕製法1

式(II)：



〔式中、 R^4 およびAは前述の通りであり、Xはハロゲン原子、アルキルチオ基、ベンジルチオ基、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、ジアルキルアミノ基などの脱離基である〕で表される化合物と式(III)：



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前述の通りであり、 Y は水素またはアルカリ金属元素である〕で表される化合物とを反応させることにより、式（I）のニトロピリミジン誘導体を製造する方法。

なお、製法1の原料である式（II）の化合物および式（III）の化合物は、公知の方法あるいはそれに準じた方法で製造することができる。

製法1の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン，ヘキサン，ヘプタン，石油エーテル，リグロイン，石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

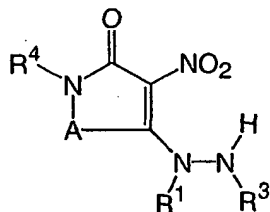
製法1において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、 N -メチルモルホリン、1，8-ジアザビシクロ〔5，4，0〕-7-ウンデセン、 N ， N -ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシドなどのアルコキシド類などを挙げることができる。なお、式（III）の化合物も塩基として作用する。

製法1の反応は、一般に $-30 \sim 150^\circ\text{C}$ の反応温度で行われ、望ましくは0

～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。また、式(II)の化合物1モルに対して式(III)の化合物は、1～1.2当量の割合で使用することができるが、過剰に用いても特に不都合はない。なお、製法1における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。

〔2〕 製法2

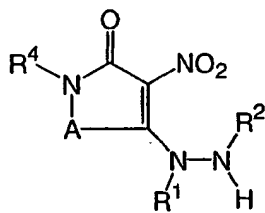
式(IV)：



〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 およびAは前述の通りである〕で表される化合物と式(V)： R^2-Z 〔式中、 R^2 は前述の通りであり、Zはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基などの脱離基である〕で表される化合物とを反応させることにより、式(I)のニトロピリミジン誘導体を製造する方法。

〔3〕 製法3

式(VI)：



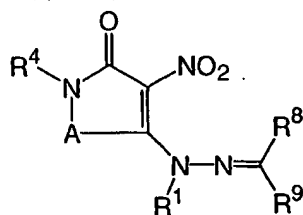
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 およびAは前述の通りである〕で表される化合物と式(VI)： R^3-Z 〔式中、 R^3 は前述の通りであり、Zはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基などの脱離基である〕で表される化合物とを反応させることにより、式(I)のニトロピリミジン誘導体を製造する方法。

なお、製法2および製法3の原料である式(IV)の化合物および式(VI)の化合物は、製法1の方法や公知の方法あるいはそれに準じた方法で製造することができる。

製法2および製法3の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的には前記製法1において使用される溶媒と同様のものが挙げられる。また、これら反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的には前記製法1において使用される塩基と同様のものが挙げられる。

製法2および製法3の反応は、一般に $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われ、望ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。また、式(IV)および式(VI)の化合物1モルに対して式(V)および式(VII)の化合物は、1～1.2当量の割合で使用する事ができるが、過剰に用いても特に不都合はない。なお、製法2および製法3における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。

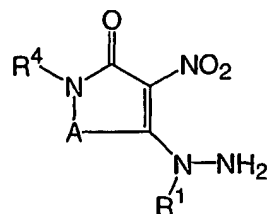
式(I''):



〔式中、 R^1 、 R^4 、 R^8 、 R^9 およびAは前述の通りである〕で表される化合物は、式(I)の化合物に包含され、 R^2 および R^3 がN原子とともに $\text{N}=\text{C}R^8R^9$ 基〔式中、 R^8 および R^9 は前述の通りである〕を形成する場合の化合物である。この化合物は、下記の製法4に示した方法によっても製造することができる。

〔4〕製法4

式(VIII):



〔式中、 R^1 、 R^4 およびAは前述の通りである〕で表される化合物と式(IX): $R^8-\text{CO}-R^9$ 〔式中、 R^8 および R^9 は前述の通りである〕で表される化合物とを反応させることにより、式(I'')のニトロピリミジン誘導体を製造する方法。

なお、製法4の原料である式(VIII)の化合物は、製法1の方法や公知の方法

あるいはそれに準じた方法で製造することができる。

製法4の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、前記製法1、2および3において使用される溶媒と同様のものが挙げられる。

製法4において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などを挙げることができる。

製法4において、反応を効率的に行うためには、モレキュラーシーブスなどの脱水剤の存在下で反応を行うのが望ましい。また、適当な溶媒を使用し、共沸により生成した水分を反応系外に除くこともできる。

製法4の反応は、一般に-30～150℃の反応温度で行われ、望ましくは0～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。また、式(VIII)の化合物1モルに対して式(IX)の化合物は、1～1.2当量の割合で使用することができるが、過剰に用いても特に不都合はない。なお、製法4における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。

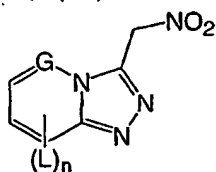
以上のような製法1～製法4に記載した方法で得られた式(I)の化合物は、公知の手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、蒸留、分留、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。

式(I)の化合物がフリー体で得られた場合、通常の方法により塩を形成させてもよい。また、式(I)の化合物は分子内塩を形成する場合もある。式(I)の化合物、その立体異性体および互変異性体はそれぞれ単独で、混合物のいずれの状態でもマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を示す。

なお、本発明のニトロピリミジン誘導体またはその塩と同様に優れたマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性を有し、癌や炎症性疾患の治療または予防に用いられる血管新生阻害剤、制癌剤、癌浸潤抑制剤、癌転移抑制剤、また、慢性

関節リウマチ、変形性関節症やリウマチ様関節炎などの関節関連疾患の治療・予防剤、さらには歯肉炎、糸球体腎炎、間質性腎炎、脳脊髄炎、動脈硬化、肝硬変、血管再閉塞・再狭窄、糖尿病性網膜症、新生血管性緑内障、角膜潰瘍、表皮水泡症、椎間板ヘルニア、骨粗鬆症等の骨吸収疾患、多発性硬化症、気管支喘息、アルツハイマー型痴呆症、自己免疫疾患（クローン病、シェグレン病等）などの各種疾患の治療・予防剤などとして有用な医薬組成物の有効成分としては、下記式（X）で表される化合物またはその塩も挙げられる。式（X）の化合物、式（X）の化合物を含有する医薬組成物ならびに式（X）の化合物を含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤も本発明の範疇に属する。

式（X）：



（式中、GはNまたはCHであり；Lは水素原子、ハロゲン原子、置換可アリール基、置換可アルキル基または置換可アルケニル基であり、nは1または2であり；nが2で、Lが置換可アルキル基または置換可アルケニル基の場合は2つのLが縮合環を形成してもよい）

式（X）で表される化合物中のLで表される置換可アルキル基中のアルキル部分は、前記式（I）中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ として定義されたものと同様に定義される。また、これら置換基は、式（I）の化合物と同様の2次置換基、3次置換基でさらに置換されてもよい。これら置換可アルキルの中でも、アルキル基またはハロアルキル基が望ましい。

式（X）で表される化合物中のLで表される置換可アリール基中のアリール部分ならびに置換可アルケニル基中のアルケニル部分は、前記式（I）中の $R^1 \sim R^4$ および $R^6 \sim R^9$ として定義されたものと同様に定義される。また、これら置換基は、式（I）の化合物と同様の2次置換基、3次置換基でさらに置換されてもよい。

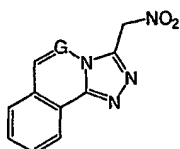
式（X）で表される化合物中のLで表されるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨ素原子などが挙げられるが、塩素原子または臭素原子

が望ましい。

式 (X) で表される化合物として望ましいものを下記する。

(1) 式 (X) において、GがNまたはCHであり、Lが水素原子、ハロゲン原子、置換可アリール基または置換可アルキル基であり、nが1である化合物。

(2) 式 (X') :



(式中、GがNまたはCHである) で表される化合物。

実施例

次に、式 (I) で表されるニトロピリミジン誘導体の具体的合成例を記載する。

<合成例 1>

5-ニトロ-6-(2-(5-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジノ)-3H-ピリミジン-4-オン (化合物No. 2) の合成

6-クロロ-5-ニトロ-4-(3H)ピリミドン300mgに室温下、メタノール25mlを加えた後に5-クロロ-2-ピリジルヒドラジン490mgを添加した。その後、室温下に1時間反応させた。反応終了後、析出した結晶をろ取し、少量のメタノールで洗浄、乾燥して、融点189℃ (分解) の5-ニトロ-6-(2-(5-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジノ)-3H-ピリミジン-4-オン (化合物No. 2) 460mgを得た。

<合成例 2>

2-アミノ-5-ニトロ-6-(2-(5-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジノ)-3H-ピリミジン-4-オン (化合物No. 4) の合成

2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-4-(3H)ピリミドン340mgに室温下、メタノール10mlを加えた後に5-クロロ-2-ピリジルヒドラジン300mgを添加した。その後、室温下に一夜反応させた。反応終了後、析出した結晶をろ取し、少量のメタノールで洗浄、乾燥して、融点 >250℃の2-アミノ-5-ニトロ-6-(2-(5-クロロ-2-ピリジル)ヒドラジノ)-3H-ピリミジン-4-オン (化合物No. 4) 350mgを得た。

<合成例 3>

4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (1,3-ジメチル-5-ニトロ-2,4-ジオキソ-6-ピリミジニル)ヒドラゾン (化合物No. 9) の合成

6-ヒドラジノ-1,3-ジメチル-5-ニトロピリミジン-2,4-ジオン400mg、4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド330mgおよびエタノール8mlを室温下に約2時間攪拌した。反応終了後、約30mLの水を加え、析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶は水洗した後乾燥して、融点188℃ (分解) の4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (1,3-ジメチル-5-ニトロ-2,4-ジオキソ-6-ピリミジニル)ヒドラゾン (化合物No. 9) 540mgを得た。

<合成例 4>

3-ニトロメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン (化合物No. 1 2) の合成

N-(1-(メチルチオ)-2-ニトロエテニル)メタンスルホンアミド868mgに室温下、エタノール17mlを加えた後に5-フェニル-2-ピリジルヒドラジン795mgを添加した。その後加熱還流下に30分間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、析出した結晶をシリカゲルカラム (メタノール：酢酸エチル=2：1 留出) により精製し、融点191℃ (分解点) の3-ニトロメチル-6-フェニル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン (化合物No. 1 2) 231mgを得た。

合成例 1～3 および前記製法 1～4 に準じた方法で製造した式 (I) の化合物を以下の表 1～2 に示す。

表 1

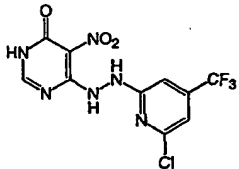
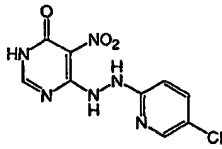
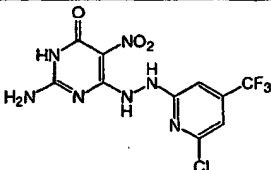
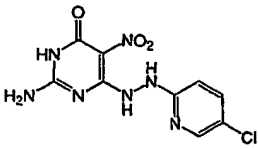
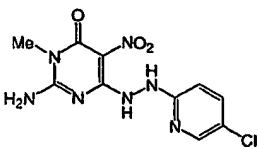
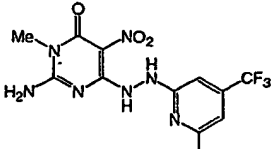
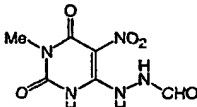
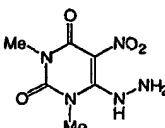
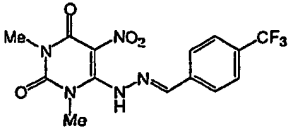
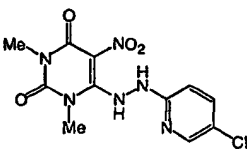
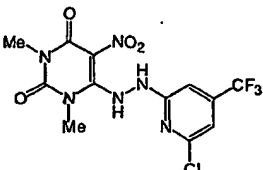
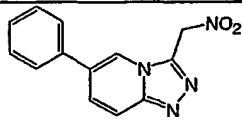
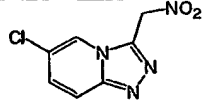
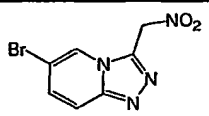
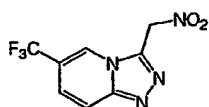
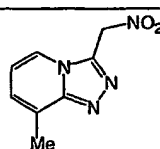
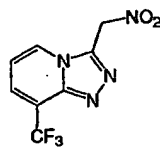
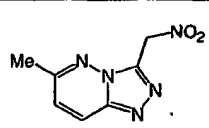
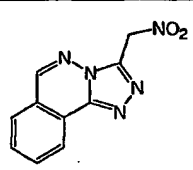
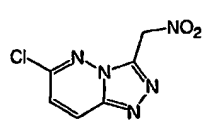
化合物No.	構造式	物性
1		融点206℃ (分解)
2		融点189℃ (分解)

表 2

化合物No.	構造式	物性
3		融点 >250℃
4		融点 >250℃
5		融点237℃(分解)
6		融点237℃(分解)
7		
8		
9		融点188℃(分解)
10		
11		

合成例 4 に準じた方法で製造した前記式 (X) の化合物およびその類縁化合物を以下の表 3 に示す。

表 3

化合物No	構造式	物性
1 2		融点191℃(分解)
1 3		融点170℃(分解)
1 4		融点157℃(分解)
1 5		融点180℃(分解)
1 6		融点127~128℃
1 7		融点128℃
1 8		融点211℃(分解)
1 9		融点175℃(分解)
2 0		融点210℃(分解)

式 (I)、式 (I')、式 (I'') または式 (X) で表される化合物もしくはその塩は、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害作用、中でも MMP-1、

MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-9 阻害作用を有し、それらの中でもMMP-3、MMP-9 阻害作用が特に優れており、MMP-9 阻害作用が最も優れている。従って、それらを有効成分とし、必要により後述の担体等を組合せることにより、本発明のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤が提供される。さらに治療有効量の式(I)、式(I')、式(I'')または式(X)で表される化合物もしくはその塩と製薬的に許容される担体とからなる医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物を、例えば癌や炎症性疾患の治療または予防に用いられる血管新生阻害剤、制癌剤、癌浸潤抑制剤、癌転移抑制剤、リウマチ関節炎治療・予防剤として臨床に適應するに際しては、前記有効成分と製薬的に許容される担体とから成る医薬組成物にさらに必要に応じて希釈剤、賦形剤、安定剤などの添加剤を含んだ製剤とするのが望ましい。

本発明の医薬組成物において上記有効成分の担体成分に対する配合割合は一般に1.0～90%W/Wである。治療有効投与量は、投与方法、患者の性別、体重、年齢、対象疾患などにもよるが、成人の場合一般的に0.1～1000mg/日/人である。

剤形および投与形態としては、顆粒剤、細粒剤、丸剤、錠剤、カプセル剤もしくは液剤等の剤形にして、また原末のまま経口投与してもよいし、座剤、エアロゾル剤、あるいは点鼻剤などの局部製剤などにして非経口投与してもよい。注射剤として静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、関節腔内投与してもよい。また、注射用の粉末にして使用時に調製してもよい。

経口、経腸もしくは非経口投与に適した医薬用の有機または無機の、固体または液体の担体もしくは希釈剤を本発明の医薬組成物を製剤するために用いることができる。錠剤、カプセル剤などに組み込め得る代表的な担体もしくは希釈剤は、アカシア、トウモロコシ澱粉やアルギン酸などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、蔗糖や乳糖などの甘味料を挙げることができる。剤形がカプセル剤である場合には、上記の物質に加えて脂肪油などの液体担体を含有してもよい。種々の他の物質を被覆剤としてあるいは投与単位の物理形状の改良剤として使用することができる。例えば水や天然の植物油などの賦形剤やオレイン酸エチルなどの合成脂肪賦形剤に有効成分を溶解または懸濁することが望ましい。

クエン酸塩、酢酸塩、リン酸塩などの緩衝剤、アスコルビン酸などの抗酸化剤を許容されている医薬的方法に従って組み込むことができる。

次に具体的試験例を記載する。

<試験例1>

ヒトMMP-9 (ゼラチナーゼB)に対する阻害活性の測定

ヒトMMP-9精製酵素(ケミコン社製, Code No. CC079)に対する各化合物の阻害活性は、蛍光ペプチド基質(7-methoxycoumarin-4-yl)Acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrophenyl]-Ala-Arg-NH₂, 株式会社ペプト研究所製, Code. 3163-VC)を用いてC. G. Knightらの方法[FEBS Letters, Vol.296, No. 3, 263-266 (1992)]を一部改変して測定した。即ち、フルオロNuncプレート(96C)ホワイト(Nunc社製 No. 437842)にMMP-9酵素溶液180 μ l、DMSOに溶解した本発明化合物10 μ l、並びにDMSOに溶解した100 μ Mの蛍光ペプチド基質10 μ l(最濃度5 μ M)を添加し、37℃で3時間暗所で反応させた。反応終了後、波長可変型蛍光プレートリーダー スペクトロンFL-2575(東和科学株式会社製)を用い蛍光強度を測定した(励起波長327 nm, 蛍光波長400 nm)。MMP-9酵素活性は、反応後の分解生成物量を相対蛍光強度の変化量より定量し、阻害剤による酵素活性の阻害率は、反応終了後、阻害剤添加群と無添加群の相対蛍光強度を比較することによって算出した。

なお、MMP-9は不活性前駆対体として存在するため、予め1 μ g/mlの酵素溶液1490 μ lに150 mMの4-aminophenylmercuric acetate (APMA, 東京化成製, Code No. A0395)を10 μ lを加え(最終濃度1 mM)、37℃で4時間静置して活性体に変換した後、酵素阻害活性の試験に供試した。また、酵素の希釈は0.1M NaCl、10 mM CaCl₂、0.05% Brij 35 および0.02% NaN₃を含む50mM Tris-HCl (pH 7.5)を用いて行った。また、MMP-9阻害活性の測定は、各々1ないし2回ずつ行ない、結果を表4～6に示した。

表 4

式 (I-1) の化合物のMMP-9 阻害活性値			
化合物	I C ₅₀ 値 (μmol/l)		
No.	1 回目	2 回目	平均
1	10.5	11.6	11.1
2	9.0	9.2	9.1
4	20.0	-	20.0
7	26.3	28.9	27.6

表 5

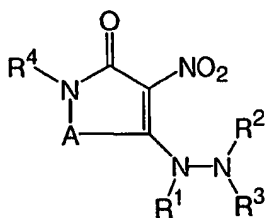
式 (I-2) の化合物のMMP-9 阻害活性値			
化合物	I C ₅₀ 値 (μmol/l)		
No.	1 回目	2 回目	平均
8	16.1	-	16.1
9	14.8	-	14.8

表 6

式 (X) およびその類縁化合物のMMP-9 阻害活性値			
化合物	I C ₅₀ 値 (μmol/l)		
No.	1 回目	2 回目	平均
12	6.1	4.3	5.2
14	25.1	20.0	22.6
16	14.9	9.5	12.2
17	13.0	18.4	15.7
18	19.6	13.7	16.7
19	17.6	13.3	15.5

請求の範囲

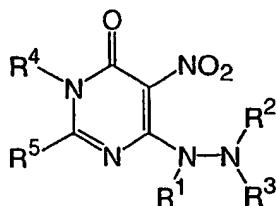
1. 式 (I) :



[式中、Aは $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}-$ 基または $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-$ 基であり； R^1 、 R^4 および R^6 はそれぞれ独立に水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基であり； R^2 および R^3 はそれぞれ独立に水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基または $-\text{B}-\text{R}^7$ 基（BはS、SO、 SO_2 、 SO_3 、COまたは CO_2 であり、 R^7 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基である）であるか；あるいは R^2 および R^3 がN原子とともに $\text{N}=\text{C}\text{R}^8\text{R}^9$ 基（ R^8 および R^9 はそれぞれ独立に水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基、シアノ基、ニトロ基、置換可アルコキシ基、置換可アリールオキシ基または $-\text{B}-\text{R}^7$ 基（Bおよび R^7 は前述の通りである））を形成してもよく； R^5 は水素原子または置換可アミノ基である]で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

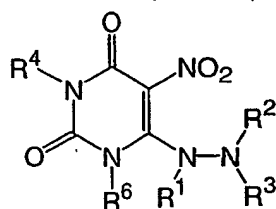
2. 前記請求の範囲1に記載のニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテインナーゼ酵素阻害剤。

3. 式 (I-1) :



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記請求項1の通りである〕で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲2のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤。

4. 式 (I-2) :



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は前記請求項1の通りである〕で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分とする請求の範囲2のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤。

5. MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7およびMMP-9から選ばれる少なくとも1つのマトリックスメタロプロテイナーゼを阻害することを特徴とする請求の範囲2のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤。

6. MMP-9を阻害することを特徴とする請求の範囲2のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素阻害剤。

7. 前記請求の範囲1に記載のニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

8. 前記請求の範囲1に記載のニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する制癌剤。

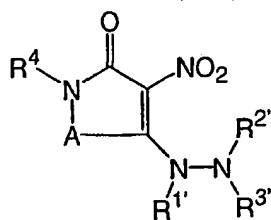
9. 前記請求の範囲1に記載のニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する癌浸潤抑制剤。

10. 前記請求の範囲1に記載のニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成分として含有する癌転移抑制剤。

11. 前記請求の範囲1に記載のニトロピリミジン誘導体またはその塩を有効成

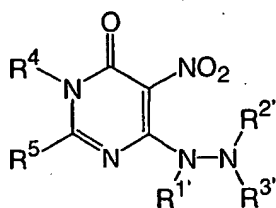
分として含有するリウマチ関節炎治療・予防剤。

12. 式 (I') :



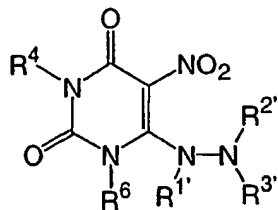
[式中、Aは $-C(R^5)=N-$ 基または $-CO-N(R^6)-$ 基であり； $R^{1'}$ は水素原子であり； $R^{2'}$ および $R^{3'}$ はそれぞれ独立に水素原子または置換可複素環基であるか；あるいは $R^{2'}$ および $R^{3'}$ がN原子とともに $N=CR^8$ 、 R^9 基（ R^8 は置換可複素環基（但し、ベンゾジオキソリル基は除く）またはハロアルキル基で置換されたフェニル基であり； R^9 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基、置換可複素環基、シアノ基、ニトロ基、置換可アルコキシ基、置換可アリールオキシ基または $-B-R^7$ 基（BはS、SO、SO₂、SO₃、COまたはCO₂であり、 R^7 は水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基である））を形成してもよく； R^4 および R^6 はそれぞれ独立に水素原子、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可アリール基または置換可複素環基であり； R^5 は水素原子または置換可アミノ基である；但し、(1) $R^{2'}$ および $R^{3'}$ が同時に水素原子である場合、(2) $R^{2'}$ および $R^{3'}$ のどちらか一方が3-メチル-5-ニトロ-2,4-ジオキソピリミジンである場合を除く]で表されるニトロピリミジン誘導体またはその塩。

13. 式 (I'-1) :



〔式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^4 および R^5 は前記請求項１２に記載の通りである〕で表される請求項１２のニトロピリミジン誘導体またはその塩。

14. 式 (I'-2) :



〔式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 R^4 および R^6 は前記請求の範囲１２に記載の通りである〕で表される請求の範囲１２のニトロピリミジン誘導体またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D239/48, C07D239/54, C07D401/12, C07D471/04, C07D487/04,
A61K31/505, A61K31/506, A61K31/437, A61K31/519, A61K31/513, A61P9/00,
A61P35/00, A61P35/04, A61P29/00 101, A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D239/48, C07D239/54, C07D401/12, C07D471/04, C07D487/04,
A61K31/505, A61K31/506, A61K31/437, A61K31/519, A61K31/513, A61P9/00,
A61P35/00, A61P35/04, A61P29/00 101, A61P19/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 48-40798, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 June, 1973 (15.06.73), the whole document (Family: none)	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 April, 2001 (24.04.01)

Date of mailing of the international search report
15 May, 2001 (15.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D239/48, C07D239/54, C07D401/12, C07D471/04, C07D487/04, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/437, A61K31/519, A61K31/513, A61P9/00, A61P35/00, A61P35/04, A61P29/00 101, A61P19/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D239/48, C07D239/54, C07D401/12, C07D471/04, C07D487/04, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/437, A61K31/519, A61K31/513, A61P9/00, A61P35/00, A61P35/04, A61P29/00 101, A61P19/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 48-40798, A (第一製薬株式会社) 15. 6月. 1973 (15. 06. 73), 文献全体 (ファミリーなし)	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 04. 01

国際調査報告の発送日

15.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492